

Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik im Städtischen  
Krankenhaus Moabit-Berlin.

(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. G. Klemperer)

---

# Ein Beitrag zur Klinik der Hämophilie

---

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

**Zaki Schaban**

Tag der Promotion: 2. Dezember 1925

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 29.

Gedruckt mit Genehmigung  
der  
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. G. Klemperer  
Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His  
Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider

Die Hämophilie oder Bluterkrankheit, bei der die Neigung zu fast unstillbarer Blutung erblich ist, ist dadurch ausgezeichnet, daß sie zahlreiche männliche Mitglieder verschiedener Generationen derselben Familie betrifft, während die weiblichen Mitglieder selbst zwar freibleiben, aber die Krankheit auf ihre Söhne übertragen.

Der Name Hämophilie stammt von Schönlein, der sie zuerst ausführlich beschrieb. Er bezeichnet als das Hauptsymptom der Hämophilie die Neigung zu Blutungen.

Die Hämophilie wurde am Ende des 18. Jahrhunderts entdeckt. Im Jahre 1784 berichtete Fordyce in Amerika über Bluterfamilien. Später wurden zahlreiche Mitteilungen von Grandidier über Bluterfamilien bekannt. Fordyce hat erkannt, daß die Hämophilie eine erbliche und familiäre Krankheit ist. Virchow nahm eine Hypoplasie des Gefäßsystems an und eine dazu im Mißverhältnis stehende Plethora, eine Hypothese, der sich auch Immermann und Ortel anschlossen. W. Koch entwickelte eine Toxintheorie, wobei Infektionserreger eine Rolle spielen sollten, Recklinghausen bezog die Affektion auf nervöse Einflüsse (neuropatische Diathese).

Aber nachdem die Forschung die Lehre von der Blutgerinnung auf eine sichere Grundlage stellte, ist auch die Hämophilie in ihrem Wesen schärfer erkannt worden. Um die Pathogenese der Hämophilie zu besprechen, müssen wir zuerst auf die Physiologie der Blutgerinnung eingehen.

#### Die normale Blutgerinnung.

Normalerweise bleibt das Blut innerhalb der Gefäße nicht nur flüssig, wenn es strömt, sondern es gerinnt auch nicht, wenn es innerhalb des unverletzten Gefäßes stagniert. Wenn sich aber die Gefäßwand durch entzündliche oder degenerative Prozesse verändert, so bilden sich an dieser krankhaft veränderten Stelle Blutgerinnsel. Bei traumatischen Gefäßverletzungen treten die gleichen Vorgänge auf, wie bei Gerinnungen innerhalb des unveränderten oder entzündlich veränderten Gefäßes. Das aus dem Gefäß strömende Blut setzt an der Verletzungsstelle der Intima Gerinnsel ab, die die Oeffnung, wenn sie nicht allzu groß war, verstopfen.

Zweierlei Anschauungen beherrschten (nach Morawitz) in früherer Zeit die Lehre von der Blutgerinnung. Die einen hielten sie für einen physikalischen Vorgang, während die anderen einen chemischen Vorgang annahmen. Diese beiden einen gewissen Gegensatz bildenden Vorstellungen kamen sehr prägnant bei den beiden hervorragendsten Aerzten des klassischen Altertums, nämlich Hippokrates und Galenus zum Ausdruck. Hippokrates erklärte die Blutgerinnung durch Kälte; Galenus trat für die Annahme ein, daß „die Anwandlung zum Gerinnel der Uebergang zur Zersetzung sei“. Andere nahmen an, daß das Blut eine Aufschwemmung sei, bei der nach Aufhören der Zirkulation eine Separation eintritt, derart daß sich die festen von den flüssigen Teilen trennen. Boerhave, van Swieten, Albrecht, von Haller, Schröder van der Kolk (um 1820) standen auf diesem Standpunkt. Andere Autoren glaubten, daß die Berührung des Blutes mit der Luft oder mit Fremdkörpern die Gerinnung hervorruft. Für eine derartige Anschauung suchte z. B. Hewson (um 1770), der die Kältetheorie verworfen hatte, experimentell einzutreten. Schließlich fand auch die Lehre von der Lebenskraft, die das Blut flüssig erhalten sollte, und die Hunter verteidigte, eine große Zahl von zeitgenössischen Anhängern. (Ende des 18. Jahrhunderts.)

Sie wurde später mehr durch die chemische Anschauung abgelöst. Harvey ähnlich wie Galenus meinten, daß die einzelnen Bestandteile des geronnenen Blutes sich erst durch den Einfluß des Todes bilden und in vivo nicht vorkommen. Home, Prévost und Dumas (um 1820) meinten, den Vorgang durch die absterbenden Blutzellen erklären zu können. Johannes Müller betonte die Rolle der körperlichen Elemente beim Gerinnungsakt. Diese Präzipitation des Faserstoffes sollte nach späteren Autoren durch Kohlensäure, Sauerstoff oder andere chemische Körper erfolgen.

Mit Johannes Müller beginnen in den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts die eigentlichen Studien über die Gerinnung. Als erster ist Buchanan zu nennen. Er zeigte, daß zum Niederschlagen des gelösten Fibrins noch eine zweite Substanz nötig sei, die aus den weißen Blutkörperchen stamme und die erst das Fibrin zur Ausscheidung bringe. Zu gleicher Zeit konstatierte Virchow, daß das Fibrin aus einer löslichen Muttersubstanz entstehe, die er Fibrinogen nannte.

Ein Jahrzehnt später zeigte Brücke, daß die Gefäßwand eine wichtige Rolle beim Flüssigbleiben des Blutes spielt, und gleichzeitig führte Denis die Methode der Salzfällung ein.

Später führte Alexander Schmidt mit seinen Schülern die Forschungen zur Blutgerinnungslehre weiter. Von ihm stammt vor allem die Auffassung der Gerinnung als eines fermentativen Vorgangs, sodann die Anschauung, daß das Ferment Thrombin, eine unwirksame Vorstufe, das Prothrombin, besitzt, das erst durch wirksame Substanzen in Thrombin umgewandelt werden muß. Auch eine große Anzahl anderer Forscher beteiligte sich an der Lehre von der Blutgerinnung. So wurde die Bedeutung der Kalksalze am Gerinnungsprozeß in das rechte Licht gerückt, es wurden die zynoplastischen Substanzen, die das Fibrinferment (Thrombin) aus der unwirksamen Vorstufe erst bilden helfen, weiter studiert. Die Forscher, die sich vor allem damit beschäftigten, sind folgende: Fredericq, Rauschenbach, Wooldrige, von Arthus und Pagée, Pekelharing, Lilienfeld, Halliburton und Delezenne. Im letzten Jahrzehnt beginnen in den Arbeiten von Morawitz, Fuld, Spiro und Bordet, schließlich auch von Zak neue Anregungen für den weiteren Ausbau der fermentativen Lehre der Gerinnung.

#### Der Vorgang der Gerinnung nach der Fermenttheorie.

Die Gerinnung des Blutes kommt zustande durch Substanzen, die im Blut teils präformiert vorhanden sind, teils während des Gerinnungsaktes sich bilden. Durch ihr Zusammentreffen tritt das Fibrin auf.

Diese verschiedenen Substanzen sind folgende:

1. das Fibrinogen, das im Blutplasma stets gelöst ist;
2. die Kalksalze;
3. das Thrombin (Fibrinferment);
4. die Thrombokinase, welche das Thrombin aus dem Thrombogen bei Gegenwart der Kalksalze entwickelt.

Diese Substanzen also sollen am Gerinnungsvorgang beteiligt sein. Es tritt durch Vereinigung von Thrombogen und Thrombokinase bei Gegenwart von Kalksalzen Thrombin auf, welche das Fibrinogen vorübergehend in lösliches und bald in unlösliches Fibrin verwandelt, vorausgesetzt, daß nicht Antikörper (Antithrombine) die Gerinnung hindern.

## Die chemische Theorie von Nolf.

Nach Nolf und Hervy beruht die Gerinnung auf dem chemischen Zusammenwirken dreier Körper des Plasmas, die darin kolloidal gelöst sind: dem Fibrinogen, dem Thrombogen und dem Thrombocym bei Gegenwart von Kalksalzen. Sie gerinnen immer, wenn sie zusammentreffen und wenn sie nicht durch Antithrombin gehindert werden.

### Blutgerinnung bei der Hämophilie.

Während man bei der normalen Blutgerinnung im Bürkerschen Apparate beispielsweise nach  $4\frac{1}{2}$  Minuten ein feines Gerinnungsfädchen aus dem Bluttröpfen herausheben kann — als Zeichen des Gerinnungsbeginns — nach 5 Minuten vielleicht einen viel stärkeren, kompakteren Faden und nach  $5\frac{1}{2}$  Minuten eventuell schon das ganze klumpige Fibrinkoagulum mit Einschluß aller roter Blutkörperchen, zeigt sich bei der Gerinnung des hämophilen Blutes außer der Verlangsamung ein Unterschied darin, daß das sich bildende Koagulum außerordentlich geringe Neigung hat, sich zusammenzuballen. Es bilden sich nachdem die Periode der Fibrinfädchenbildung vorüber ist, mehr vereinzelte Gerinnungszentren in Form von kleinen zusammengeballten Fibrinklumpen, die zum Aneinanderhaften und Zusammenfließen nur geringe Neigung zeigen und die man nur einzeln mit dem Glasfaden herausheben kann.

Man gewinnt angesichts dieser Gerinnselbildung im kleinen unbedingt den Eindruck, daß die Hämophiliegerinnung nicht nur hinsichtlich der Gerinnungszeit einer Störung unterliegt, sondern auch hinsichtlich des Gerinnungsproduktes.

Es fehlt dem sich bildenden Gerinsel des hämophilen Blutes das straffe, geschlossene, feste Zusammenklumpen der Gerinnungsprodukte normalen Blutes. Man begreift angesichts der Entstehung dieser schwachen Gerinsel, daß sie nicht imstande sein können, einen widerstandsfähigen Verschuß in einem blutenden Gefäß zu erzeugen oder eine parenchymatös blutende Wundfläche mit einer elastischen, fest haftenden Fibrinschicht zu überziehen, unter der ein weiterer Blutaustritt verhindert wird.

Interessant ist es nun, daß diese Minderwertigkeit der Gerinnselbildung, dieser Zerfall in mehrere Gerinnungsinselfen jedem hämophilen Blut eignet, dem sehr langsam wie auch dem schneller

gerinnenden, ja daß sie als eine charakteristische hämophile Eigenschaft des Blutes aufgefaßt werden kann.

Weil hat dem Blutserum bei vererbter Hämophilie eine gerinnungshemmende Kraft zugeschrieben, die er auf einen Gehalt an Antithrombin zurückführen zu können glaubte.

Schloßmann versuchte deshalb in ähnlicher Weise hämophiles Serum direkt auf eventuell vorhandene gerinnungshemmende Stoffe zu prüfen, indem er es mit normalem Blut in Reaktion brachte. Es wurden sowohl das Serum von erblichen als auch von sporadischen Blutern verwendet und von jeder Serumart eine genau gleich große Menge dem Bluttropfen im Bürkerschen Apparat zugesetzt. Es ergab sich erstaunlicherweise, daß das hämophile Serum die Gerinnung des Normalblutes nicht nur nicht verzögerte, sondern auch in allen Fällen mehr oder weniger stark beschleunigte. Es ergab sich ferner im Gegensatz zu der Behauptung Weils, daß diese gerinnungsverkürzende Wirkung dem Serum der erblichen Hämophilieart in gleicher Weise zukommt wie dem Serum der sporadischen Hämophilie. — Schließlich stellte sich heraus, daß der Grad der Gerinnungsbeschleunigung abhängig war vom Alter des Serums. Ganz frisches Serum wirkte stärker als älteres. Bei Zusatz von ersterem wurde die Gerinnungszeit des hämophilen Blutes gewöhnlich kürzer als die von normalem Blut.

Wir sehen also, daß in diesen Versuchen das hämophile Serum dieselben Eigenschaften aufweist wie Normalserum. Es beschleunigt die Gerinnung wie normales Serum, es verliert zwar mit der Zeit seine gerinnungsfördernde Kraft, aber nicht rascher als Normalserum.

Für die Annahme Weils, daß im Serum Hämophiler fermenthemmende Stoffe in größeren, wirksamen Mengen vorhanden sind, scheint demnach kein berechtigter Grund vorzuliegen. Man erhält im Gegenteil den Eindruck, daß das einmal fertiggebildete hämophile Serum, wenigstens in bezug auf seine fermentative Kraft, dem normalen Serum durchaus ebenbürtig zur Seite steht.

Hält man dann weiter daran fest, daß im Serum nur das bei dem Gerinnungsvorgange überschüssig gebildete Thrombin enthalten ist, das deshalb unverbraucht ist, weil es kein Fibrinogen zu seiner Bildung mehr antraf, so gelangt man notwendigerweise zu dem Schluß, daß auch die Menge des während des ganzen

hämophilen Gerinnungsprozesses produzierten und verwendeten Thrombins keine ungenügende sein kann, und daß also die schwere Gerinnbarkeit des Blutes nicht durch eine zu spärliche, sondern offenbar nur durch eine zu langsame Fermententstehung bedingt ist.

Hämophilie-Serum bewirkt also, seinem eigenen Blute oder anderem hämophilen Blute zugesetzt, daß dessen Gerinnung zuweilen in übernormal schneller Zeit sich vollzieht.

Das frisch entstandene Hämophilie-Serum muß danach über soviel fermentative Kräfte verfügen, daß es sogar seinem eigenen Blute zu völlig normaler Gerinnungsgeschwindigkeit verhelfen kann. Diese Kräfte, wie wir sie am Schluß des Gerinnungsprozesses im Serum aufgespeichert finden, fehlen aber offenbar im Beginn. Sie werden nicht, wie bei normal gerinnendem Blut, sofort in großen, stark wirkenden Mengen frei, sondern müssen sich allmählich in lange währendem Prozesse erst im Blute entwickeln.

Es kann als ausgemacht angenommen werden, daß bei der Hämophilie die Gerinnung verzögert ist, und daß gerade diese Verzögerung die Ursache der Verblutungsgefahr ist. Daneben kommt es wohl auch nicht zur Bildung kräftiger Gerinnsel wie bei normalem Blut.

Es bleibt noch übrig zu fragen: woran liegt diese Verzögerung? Am Fibrin scheint sie nicht zu liegen, denn es ist beim hämophilen Blut nicht vermindert. Auch die Kalksalze fehlen nicht. Es muß also am Thrombin liegen resp. an einer oder an seinen Vorstufen bezw. Voraussetzungen seiner Aktivierung, nämlich Thrombogen und Thrombokinase, welche ja bei Hinzutritt der Kalksalze das Thrombin erst bilden.

Es ist nicht wahrscheinlich, daß es an Thrombogen fehlt. Denn, wenn hämophiles Blut *in vitro* gerinnt, so ist im Serum noch reichlich überschüssiges Thrombin enthalten, ein Zeichen, daß es nicht an der Muttersubstanz, an Thrombogen, gemangelt hat.

Es ist vielmehr am wahrscheinlichsten, daß die Gerinnungsverzögerung bei der Hämophilie auf den Mangel an Thrombokinase beruht. Sahli hat bei der erblichen Form auf dieses Fehlen besonders hingewiesen und Vogel fand dasselbe bei der sporadischen Form *in vitro*. Gressot konnte nicht gerinnbares Magnesiumsulfat-Plasma von einer Hämophilie sofort zur Gerinnung bringen, wenn er etwas Nierenzellsaft hinzufügte.

Eine Erklärung für diesen Kinasenmangel im Blut kann nur durch die Annahme gegeben werden, daß bei der Blutgerinnung nicht die Gewebsskinasen sich beteiligen, sondern nur eine einzige bestimmte Kinase, die innerhalb der Blutgefäße aus den Blutzellen und Gefäßendothelien sich entwickelt. Sahli kam in der Tat zur Annahme, daß bei der Hämophilie die Gefäßwand und die Blutzellen, namentlich die an sich meist reichlich vorhandenen Thrombocyten zu wenig gerinnungsbefördernde Substanzen abgeben und Morawitz und Lossen brachten den experimentellen Beweis dafür, ebenso auch Kottmann und Lidsky. Ebenso leugnet auch Nolf jede intergrierende Beteiligung blutfremder Kinasen.

Am wahrscheinlichsten ist es demnach, daß Thrombokinase-mangel, wodurch nicht genügend Prothrombin und damit Thrombin erzeugt wird, das Wesentliche bei der Hämophilie ist. Nolf fand bei Hämophilie mangelnde Bindung des Thrombogens durch das Thrombocym (-Kinase), welches aus den Blutzellen und der Gefäßwand stammt. Es wird nach ihm in unwirksamer Form ausgeschieden und so nimmt er als eigentliche Ursache der Hämophilie eine anatomische und funktionelle Minderwertigkeit der Gefäßwand sowie der zelligen Elemente des Blutes an. Hält man an dieser Vorstellung fest, daß die Thrombinentstehung gebunden ist an die Abgabe der Thrombokinase seitens der zelligen Blut-elemente (Sahli, Morawitz), so würde man in einer ungewöhnlich verlangsamten Thrombokinaseabgabe durch jene Zellen die letzte Ursache der hämophilen Bluterscheinungen zu suchen haben.

#### Aetiologie der Hämophilie.

Man unterscheidet eine ererbte, familiäre von einer erworbenen Form der Hämophilie. Die beiden unterscheiden sich nicht nur ätiologisch, sondern auch durch das Krankheitsbild, das bei der erbten Hämophilie einige Symptome in ausgeprägterem Grade hervortreten läßt. Außerdem hat die ererbte Hämophilie eine schlechte Prognose und ist der Therapie sehr schwer zugänglich.

Die erworbenen Fälle sind nicht immer scharf abgrenzbar von den familiären und reichen hinüber in eine andere Krankheitsgruppe und zwar in diejenige der hämorrhagischen Diathesen, zu denen manche der in der Literatur beschriebenen Fälle überhaupt zu gehören scheinen.

Bei der erblichen Hämophilie zeigt sich ein gesetzmäßiges Auftreten der Erbllichkeit in der betreffenden Familie. In allen Bluterfamilien sind fast ausschließlich die Männer Bluter, während die Frauen meist von der Krankheit befreit bleiben. Aber die Uebertragung auf die Nachkommenschaft erfolgt größtenteils nicht durch die Männer, sondern durch die scheinbar gesunden Frauen, deren männliche Nachkommenschaft also hämophil wird und deren weibliche Sprossen wiederum hämophile Nachkommenschaft erzeugen. Die Frauen hämphiler Familien werden deshalb als Konduktoren bezeichnet.

Hin und wieder kommen Ausnahmen von dieser Regel vor, indem z. B. eine ganze Generation übersprungen wird. Zuweilen wird auch ein weibliches Mitglied der Familie hämophil. Aus der Zusammenstellung von Grandidier vom Jahre 1877, die sich auf 200 Bluterfamilien erstreckt, kamen unter 657 Blutern 48 weibliche (d. h. 12,7:1) vor.

Bemerkenswert ist die verschiedene Verbreitung der Hämophilie unter verschiedene Rassen. Es zeigt sich, daß die Hämophilie besonders gewisse Länder betrifft und zwar Deutschland, England, Frankreich und die Schweiz. Bei den Semiten soll sie selten und bei den Negern gar nicht vorkommen. Es ist nicht wahrscheinlich, daß es sich um Rasseeigentümlichkeiten handelt, wenigstens wenn man von einer germanischen Rasse sprechen will, da Schweden, Norwegen, Holland, Belgien, Dänemark sehr viel seltener befallen werden. Am häufigsten erkranken die Deutschen, sogar im Ausland, z. B. in Amerika. Bemerkenswert ist auch, daß bei der Circumcision hämophile Blutungen viel häufiger bei den in Deutschland befindlichen Semiten als in anderen Ländern beobachtet werden.

In kleinen Dörfern kann das Auftreten von Bluterfamilien schweren sozialen Schaden hervorrufen. Bekannt sind die Verhältnisse in dieser Hinsicht im Dorfe Tenna in Graubünden. Dort existierten, wie Hösli mitgeteilt hat, zwei Bluterfamilien, deren Töchter als Konduktoren die Hämophilie fortdauernd weiter erbten. Durch die geringe Einwohnerzahl der ganzen Ortschaft und durch Inzucht dürfte allmählich der größere Teil der Einwohnerschaft hämophil werden, wenn auch im Sinne des Mendelschen Gesetzes immer ein gewisser Bruchteil gesund bleiben wird. Nur, wenn die Töchter des Ortes, soweit es sich um hämophile Familien handelt, auf die Ehe verzichten würden, könnte

in der dritten Generation ein Schwinden der Hämophilie erzielt werden.

Im Gegensatz zu diesen Familienerkrankungen mit erblicher Belastung stehen die angeborenen aber nicht ererbten und die im späteren Leben erworbenen Fälle. So gibt es Bluter von Geburt an, bei denen hereditäre Ursachen nicht beobachtet worden sind. Hier liegt sporadische Hämophilie vor. Die meisten erleiden einen frühen Tod noch durch Verblutung vor Eintritt der Geschlechtsreife.

Ob sich Hämophilie im späteren Alter zeigen kann, ist ungewiß. Mit Sicherheit kann man jedenfalls nicht beweisen, daß ein Bluter, bei dem man Hämophilie erst im vorgeschrittenen Alter erkannte, nicht schon in der Kindheit die Disposition dazu gehabt hat.

Man könnte fast geneigt sein, daran zu denken, daß die mit der Pubertät einsetzende Entwicklung imstande ist, beim Manne einen begünstigenden Einfluß auf das Manifestwerden der hämophilen Disposition auszuüben.

Grant hatte bereits an Beziehungen der Hämophilie zu Sexualeinflüssen — allerdings solchen des weiblichen Geschlechtsapparates — gedacht. Die immerhin sonderbare Tatsache, daß die Frauen als regelmäßige Konduktoren der Veranlagung selbst fast immer gesund bleiben, läßt ihn daran denken, daß ihrem Organismus eine Eigenschaft innewohnt, welche die hämophile Disposition zurückhält und welche vielleicht zusammenhängt mit konstitutionellen Einflüssen, die vom weiblichen Generationsapparat ausgehen. Denn die Gelegenheit zu Blutungen wäre ja im Sexualleben der Frau in der Tat außerordentlich groß, und es steht demgegenüber fest, daß bei den überdies meist sehr fruchtbaren Frauen aus hämophilen Familien gerade Entbindungen nie mit abnormen Blutverlusten einhergehen.

### Die Symptome der Hämophilie.

Das wesentlichste Symptom der Hämophilie ist die Unstillbarkeit oder die schwere Stillbarkeit von Blutungen. Erhebliche Blutungen werden meist schon in der Kindheit beobachtet, manchmal sogar gleich nach der Geburt bei der Durchtrennung der Nabelschnur. Die meisten Fälle kommen jedoch erst nach dem ersten Lebensjahr zur Beobachtung, weil vorher äußere Verletzungen gewöhnlich nicht vorkommen. Daß im erwachsenen Alter Hä-

hämophilie beobachtet wird, ist ebenfalls nicht allzuhäufig. In zwei Fällen Grandidiers kam es im 22. Lebensjahre zur ersten Blutung. In einem anderen Falle trat die Hämophilie zum ersten Male symptomatisch beim Zahnziehen im 42. Lebensjahr auf. Die Mehrzahl der Bluter stirbt frühzeitig, entweder in der Kindheit, oder doch vor Erlangung der Geschlechtsreife. Nur wenige erreichen seltenerweise ein höheres Alter und verlieren dann sogar öfter die hämophilen Eigenschaften. Interessant bei der Hämophilie ist es, daß die Traumen, die zu den allerschwersten Blutungen führen, weder sehr erheblich zu sein, noch große Wunden zu setzen brauchen. Umgekehrt: Nach Verletzung größerer Gefäße gelingt die Blutstillung zuweilen viel leichter als bei kleinen Eingriffen. Die Blutungen nach Zahnziehen, nach Verletzungen durch instrumentelle Untersuchungen, nach Verletzungen der Nasenschleimhaut, nach der Anwendung von Blutegein sind als besonders gefährlich bekannt.

Man kann auch nicht behaupten, daß die Blutstillung um so leichter sei, je geringer die Blutmenge ist, die aus der verletzten Stelle sickerte. Es ist merkwürdig, daß es gerade bei geringfügigen Blutungen so schwer zur Gerinnung kommt. Fordyce berichtete über eine hämophile Blutung aus einer kleinen Operationswunde, die dadurch gestillt wurde, daß man die Wunde vergrößerte; der reichere Blutaustritt bewirkte schließlich Gerinnung, vielleicht durch größere Zufuhr von Gerinnungsbildnern. Auch tritt um so eher Gerinnung ein, je tiefer das verletzte Gefäß im Gewebe liegt, so daß das austretende Blut in der Umgebung des blutenden Gefäßes verweilen und so schließlich doch gerinnen kann, vorausgesetzt, daß die Gerinnung nicht überhaupt völlig ausbleibt. Andererseits kann bei Blutungen aus straffen Geweben, wie z. B. aus Zahnalveolen, aus denen das Blut sofortigen Abfluß hat, ein spontaner Stillstand der Blutung am seltensten vor.

Diesen Blutungen nach Verletzungen reihen sich Spontanblutungen Hämophiler an. Mitunter gehen ihnen Prodrome voraus, Kopfkongestionen, Herzpalpitationen, Ohrensausen, Uebelkeit, Angstgefühl, Pulsion der Arterien. Sowohl die Haut als auch die Schleimhäute neigen in gleicher Weise zum Bluten. Oft sind aber die scheinbar spontanen Blutungen doch traumatischer Natur, nämlich durch Stoß, oder Schlag oder Dehnung entstanden, die bei Gesunden zu unbemerkten Traumen des täglichen Lebens gehören.

Die spontanen Blutungen finden sich in und unter der Haut, in und unter den Schleimhäuten, in Muskeln, Gelenken und Sehnen-scheiden sowie im Parenchym der verschiedensten Organe. Die Menstruation hämophiler Frauen, die bei den sporadischen Fällen häufiger vorkommt als bei den erblichen, ist heftig und dauert lange Zeit. Hämophile Mädchen haben zuweilen schon vor der Geschlechtsreife Blutungen aus den Genitalien; auch diese Fälle verlaufen oft genug tödlich.

Bei hämophilen Frauen besteht während der Schwangerschaft immer eine große Gefahr. Meist tritt ein frühzeitiger Abort mit schwer stillbarer Blutung ein und wenn die Schwangerschaft durchgehalten wird, so bringt die Geburt aufs neue Gefahren. Als Spontanblutungen treten auch häufig Darmblutungen, Nierenblutungen und Blutungen unter die Dura, letztere unter Umständen mit epileptiformen Anfällen, auf. Von Senator wurde eine lokalisierte Hämophilie einer Niere diagnostiziert und die blutende Niere durch Operation beseitigt. Manche Hämophilen neigen zur Blutung in bestimmte Organe, z. B. in die Gelenke. Die Gelenkblutungen können multipel sein und zu Ankylosen führen. Röntgenologisch erkennt man dabei immer eine Kalkverarmung der Knochenepiphysen solcher Gelenke (nach Mankiewicz).

Das Blut der Hämophilen regeneriert sich außerordentlich leicht, besonders das Hämoglobin; kernhaltige Erythrocyten sind fast nie nachweisbar, die Leukocyten sind an Zahl normal, die Blutplättchen eher vermehrt, es findet sich zuweilen Lymphocytose und leichte Vermehrung der Eosinophilen. Nur beim hämolytischen Versuch zeigen die Erythrocyten geringere Resistenz.

Andere Symptome für die Hämophilie als die Neigung zu Blutungen gibt es nicht. Die Patienten sehen anämisch aus, weil sie viel Blut verloren haben. Zu diesen Symptomen gehören naturgemäß neben dem anämischen Aussehen und der anämischen Blutbeschaffenheit gewisse Herz- und Gefäßgeräusche, ferner Herzklopfen, Schwindel, Ohrensausen und zuweilen Oedeme. Gelenkschmerzen beruhen vielfach auf mehr oder weniger großen Blutungen in die Synovialis oder ins Gelenk.

#### Ueber Bluterfamilien.

Ein klassisches Beispiel ist die Bluterfamilie Mampel. Ihr Stammbaum umfaßt die Mitglieder von vier Generationen, im ganzen 207 Personen, abzüglich von 5 Totgeborenen, deren Ge-

schlecht unbekannt blieb. So verbleiben 111 Personen männlichen und 96 weiblichen Geschlechts.

Der Stammbaum enthält unter 111 männlichen Mitgliedern 37 Bluter =  $\frac{1}{3}$ . Von diesen sind 18 = 48,6 % an Verblutung zugrunde gegangen. An Verblutung in das Unterhautbindegewebe und die Muskeln 2, der Lippen 5, des Zahnfleisches 2, an Blutungen in den Magen 1, in das Gehirn 1, aus den Lungen 2, aus der Nabelschnur 1.

Die meisten Todesfälle durch Verblutungen kamen im Kindesalter vor, 7 bis zum 3. Lebensjahr, 6 zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr. Von hier ab werden sie seltener, im zweiten Jahrzehnt 1, im dritten 2, endlich im vierten 4; von hier ab nimmt auch die Neigung zur Blutung ab.

Unter den weiblichen Mitgliedern der Familie Mampel sind keine Bluter.

Eine genaue Durchsicht des Stammbaumes zeigt sofort das auch bei anderen Bluterfamilien beobachtete Gesetz der Vererbung: Die Anlage zu Blutungen wird nur durch die Frauen übertragen, die selbst keine Bluter sind. Nur Männer sind Bluter, vererben aber, wenn sie Frauen aus gesunder Familie heiraten, die Bluteranlage nicht.

Sehr bemerkenswert ist die große Fruchtbarkeit in Bluterfamilien. Bei der Familie Mampel kommen vier Elternpaare mit 19 Kindern, zwei mit 13, zwei mit 11, mehrere mit 10, 9, 8 Kindern vor. Dagegen haben von den 12 Nichtbluterfamilien des Stammbaums Mampel zwei 8 Kinder, drei 7, eine 6. Die übrigen zählen 3, 2, oder 1 Kind.

Dieser großen Fruchtbarkeit steht eine auffallende Kindersterblichkeit gegenüber auch abgesehen von den Todesfällen durch Verblutung. Es starben von 212 Gliedern der Familie — Verblutung nicht mitgezählt — 57 vor Ende des 1. Lebensjahres; dazu kommen noch die erwähnten totgeborenen Kinder.

Es sei mir gestattet, zur Kasuistik der Hämophilie durch Beschreibung zweier Fälle beizutragen, die im Städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin zur Beobachtung kamen.

#### Fall 1.

19jähriger Patient, von Beruf Zahntechniker. Er gibt an, daß sein Großvater an Lungenbluten gestorben sei. Von den Geschwistern sei ein älterer Bruder mit  $41\frac{1}{2}$  Jahren bei einer Polypenoperation verblutet. Eine

**27 jähr. Schwester ist angeblich ganz gesund.** Eine 24 jähr. Schwester soll eine starke Periode haben, öfter an Zahnfleischblutungen und Gelenkblutungen (beide Kniegelenke) leiden. Ebenso soll bei einer Zahnextraktion eine schwer zu stillende Blutung aufgetreten sein.

Von Kindheit an hatte Pat. unter Blutungen zu leiden, die besonders an den Gelenken auftraten (beide Kniegelenke, Ellenbogen), ebenso nach geringfügigen Anlässen unter Hautblutungen. Sehr häufig stellten sich auch Nierenblutungen ein, die sich durch stark blutig gefärbten Urin manifestierten, ungefähr 3 Wochen dauern und den Pat. sehr schwächen.

Aus der Vorgeschichte des Pat. ist noch zu bemerken:

1918 wurde er mit Gelatine- und Kochsalzinfusion ohne Erfolg behandelt. Die Blutung stand damals auf intramuskuläre Blutinjektion. Die Blutung hatte 8 Wochen gedauert.

1919 Nierenblutung von 23 Tagen.

1920. Das gleiche Krankheitsbild. Behandlung blieb ohne Erfolg.

1921 Nierenblutung von ungefähr 3 Wochen Dauer. Stand ohne Behandlung.

11. XII. 1922. Der Pat. kommt ins hiesige Krankenhaus in sehr geschwächtem Zustande, hat heftige Beschwerden, klagt über Nierenblutungen, ist appetitlos, hat dunkelroten Urin.

Befund: 19jähriger, blaß aussehender Patient in mittlerem Ernährungszustand; elender Gesichtsausdruck; keine Oedeme, Exantheme oder Drüsen-schwellungen. Leicht subikterische Verfärbung der Haut und Skleren. Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet.

Temperatur bei der Aufnahme: 38°.

Urin: in normaler Menge, von schwarz-brauner Farbe mit dickem schwarzen Bodensatz. Albumen: + Urobilin schwach +, Urobilinogen —. Sediment: massenhaft Erythrocyten.

Stuhl: angehalten; sonst von normaler Farbe und Menge.

Puls nur mäßig gespannt, 64, gleichmäßig.

Kopf und Halsorgane: Blasse Gesichtsfarbe, starker Foetor ex ore.

Gebiß: die beiden seitlichen Schneidezähne des Oberkiefers stehen stark vor und etwas über die mittleren.

Zunge: feucht, etwas belegt.

Rachen nicht gerötet, keine Zahnfleischblutungen.

Thorax: symmetrisch gebaut, erweitert sich gleichmäßig bei der Atmung.

Überall voller Klopfeschall.

Über der rechten Spitze verschärftes Atemgeräusch, sonst überall Vesiculäratmen.

Abdomen: weich, Leber und Milz nicht palpabel. Gegend beider Nieren, besonders der linken, druckempfindlich.

Cor: Grenzen: rechts rechter Sternalrand, links  $1\frac{1}{2}$  Querfinger einwärts der Mamillarlinie.

Töne: rein, 2. Aortenton leicht akzentuiert.

Extremitäten: linker Arm: Gegend des Olecranon etwas druckempfindlich und geschwollen. Arm kann im Ellenbogengelenk nicht völlig gestreckt und auch nicht vollkommen flektiert werden. Sugillationen nicht sichtbar. — Rechter Arm frei beweglich.

Rechtes Bein kann aktiv und passiv im Kniegelenk nur bis zu einem Winkel von ca. 160° gestreckt werden; Beugung nur bis zu ungefähr 60° möglich. Kein Gelenkerguß nachweisbar. — Linkes Bein: Streckung normal, Flexion nur bis ungefähr 50°.

Fußgelenke frei.

Reflexe: Pupillen rund, gleich groß. Weicher Gaumen R +; Würgerreflex +; Cornealreflex +; Bauchdeckenreflex +. Patellarreflex +. Achillesreflex; kein Oppenheim, kein Babinski.

12. XII. 1922. Hämoglobin 75%. Erythrocyten 3 800 000, Leukocyten 6100.

Thrombocyten 307 800 neutrop. 59%

Gerinnungszeit 25 Min. Lympho. 39%

Blutungszeit 1 Min. Eosin 1% Monoe 1%

13. XII. Pat. hatte sehr heftige, blitzartige Nierenschmerzen (nicht ausstrahlend), bekam Morphin. Gegen Morgen Erbrechen Gerinnungszeit 45 Min.

15. XII. Miktion erschwert. Nach warmen Kompressen auf den Leib kann er spontan Urin lassen. Urin noch immer blutig.

Hamaturie; ziemlich viele, auch große Blutgerinsel, die unter starken Schmerzen entleert werden. Pat. erhält Atropin 3 mal täglich und reichlich Zitronensäure.

19. XII. Gerinnungszeit 16 und 18 Min.

20. XII. Ophthalmologischer Befund: Augenhintergrund normal, keine Blutungen.

24. XII. Intravenöse Injektion von 51½ ccm Hämosistan.

28. XII. Injektion von 9 ccm Hämosistan. Blutbild: Erythrocyten 2 500 000. Hb. = 48%. Neutrophile 66%. Lymphoc. 31%. Eosinoph. 3%. Am Nachmittag war der Urin etwas heller als sonst.

Nach der zweiten Injektion weitere Aufhellung des Urins.

2. I. 1923. Urin ist seit dem 30. ganz hell. Pat. steht auf, hat keine Beschwerden.

3. I. Pat. war von 1—3 Uhr auf, legte sich dann zu Bett und bemerkte gegen Abend, daß er wieder einen Bluterguß im rechten Knie bekommen habe. Von der Entstehung des Ergusses hat er nichts bemerkt und hat auch jetzt nur beim Kniebeugen geringe Schmerzen. Schwellung des rechten Kniegelenks, hauptsächlich des oberen Recessus.

6. I. In der Gegend des lateralen Drittels der Clavicula ist ein pflaumengroßer auf Druck schmerzhafter Tumor fühlbar (Lymphdrüse).

8. I. Der Tumor an der rechten Schulter ist zurückgegangen.

10. I. Die Schwellung des rechten Kniegelenkes ist geringer geworden.

17. I. Pat. wird auf eigenen Wunsch gebessert entlassen.

#### Fall 2.

18jähriger Schüler. Pat. gibt an, schon seit frühester Kindheit sehr leicht zu Blutungen zu neigen. Bei den geringsten Verletzungen langdauernde Blutungen, häufig Nasen oder Zahnfleischblutungen; schon bei geringem Stoß starke Sugillationen; häufig Gelenkblutungen, z. B. in die Fingergelenke bei starkem Händedruck. Die Blutungen sind nicht sehr

stark, aber von sehr langer Dauer. In seiner Kindheit mußte einmal eine besonders heftige Blutung durch Hauterisation zum Stehen gebracht werden. Pat. hatte sich damals mit einer Kindertrompete verletzt. Im Alter von 9—10 Jahren sollen die Blutungen etwas nachgelassen haben; seit dem 11. Jahr wieder Verschlechterung. Pat. glaubt, daß im strengen Winter die Blutungen nicht so stark sind wie im Sommer.

1909. Blutung in das rechte Kniegelenk. 4 Wochen zu Bett gelegen; wieder völlige Herstellung der Beweglichkeit nach feuchten Umschlägen.

1913: Hämarthros, rechtes Knie.

1915: Im Herbst Blutung in das rechte Hüftgelenk nach Fall von der Treppe. Bis Sommer 1916 gelegen. Es soll sich damals um eine Luxation der Hüfte gehandelt haben. Viermonatige Behandlung mit Streckverband; danach Ankylose des Hüft- und rechten Kniegelenks; die sich nur bis zu einem gewissen Grade besserte.

Auch späterhin noch wiederholte Blutergüsse in die Kniegelenke.

Pat. wurde bisher mit Serum (ca. alle  $\frac{1}{2}$  Jahr 10 ccm Pferde- oder Di-Serum) behandelt, ferner mit Lebertran; auch Adrenalininjektionen wurden versucht, doch alles ohne besonderen Erfolg.

Befund: 18jähriger Patient in gutem Ernährungszustand; Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Oedeme, Exantheme oder Drüsenschwellungen.

Urin: Albumen negativ. Sediment: vereinzelte Leukocythen und Epithelien.

Stuhl von normaler Beschaffenheit.

Temperatur: 37,3°.

Puls: regelmäßig, 64, gut gefüllt.

Kopf und Halsorgane: Gebiß in Ordnung; einige punktförmige Petechien in der Schleimhaut der linken Hälfte des weichen Gaumens. Zunge feucht, nicht belegt. Rachen nicht gerötet; Tonsillen nicht geschwollen.

Thorax: symmetrisch gebaut, erweitert sich gleichmäßig bei der Atmung.

Lungen: heller voller Klopfeschall. Regelrechtes Bläschenatmen.

Herz: Grenzen normal, Töne rein.

Leib: weich, nirgends druckempfindlich, Leber und Milz nicht tastbar.

Extremitäten: obere: aktiv und passiv frei beweglich; untere: das linke Bein kann im Hüftgelenk bis zu einem Winkel von 65° abduziert werden, das rechte nur bis zu einem Winkel von 40°.

Kniegelenk: Streckung aktiv und passiv vollkommen möglich, Flexion nur bis zu einem Winkel von etwa 90°, bei weiterer Flexion Widerstand. Im rechten Kniegelenk lassen sich bei fixiertem Oberschenkel auch geringe Bewegungen nach der Seite ausführen.

Fußgelenke nach allen Richtungen frei beweglich.

Grobe Kraft rechts herabgesetzt.

Reflexe: Pupillen rund, gleich groß, Reflexe normal. Patellar- und Achillesreflex gesteigert. Alle übrigen Reflexe ohne Besonderheiten. Keine pathologischen Reflexe.

Verlauf: 26. XI. 1922. Zahnfleischblutung, die aber bald spontan zum Stehen kommt.

27. XI. Blutbefund: Hämoglobin 75 %, Erythrocyten 4 650 000, Leukocyten 5600. Neutrophile 73 %, Lymphocyten 22 %, Eosinophile 3 %, Monocyten 2 %. Blutplättchen 240 000. Gerinnungszeit 15 Minuten. Blutungszeit: bei 5° 3 Minuten. bei 32° 8½ Minuten. bei Zimmertemperatur 4 Minuten.

29. XI. Hb. 85 %, Erythrocyten 4 900 000, Leukocyten 5400. Neutrophile 59 %, Lymphocyten 36 %, Eosinophile 2 %. Monocyten 2 %, Barophile 1 %.

Blutplättchen 260 000.

30. XI. Gerinnungszeit 28 Minuten. Am 1. XII. 5 Minuten.

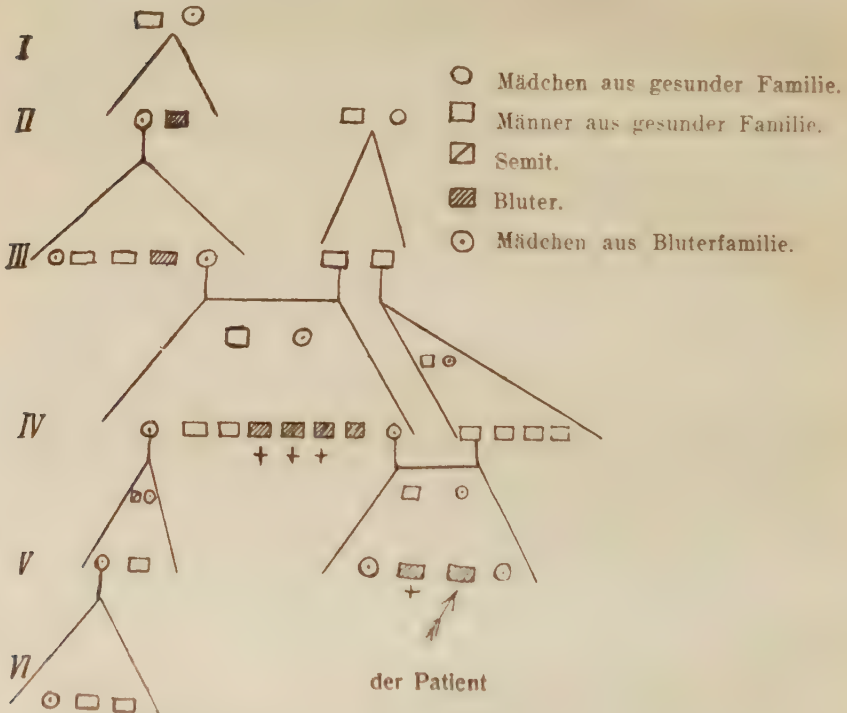
2. XII. 3—4stündige Röntgenbestrahlung der Gesamtmuskulatur. danach etwas Kopfschmerzen.

6. XII. Zweite Röntgenbestrahlung (3—4 Stunden). Pat. befindet sich wohl. Inzwischen keine Blutung.

9. XII. Hb. 85 %, Erythrocyten 4 800 000. Leukocythen 5800. Neutrophile 63 %, Lymphocyten 35 %. Eosinophile 1 %. Monocyten 1 %.

Patient wird gebessert entlassen.

#### Stammbaum des zweiten Falles.



Beifolgend geben wir den Stammbaum des soeben beschriebenen Falles. In 4 von den 6 Generationen vererben die hämophil belasteten Frauen aus ihren Ehen mit nicht hämophilen Männern ihren Söhnen die Hämophilie. In der 4. Generation sind 4 Knaben Bluter, die anderen 2 Töchter und 2 Knaben sind Nichtbluter. Die älteste Schwester aus der 5. Generation hat einen Juden geheiratet und aus dieser Ehe stammt die 5. Generation, die aus einem Sohn und einer Tochter besteht. Bemerkenswerterweise ist dieser Sohn gesund geblieben. Die Tochter aus dieser Ehe hat wieder einen Juden geheiratet. Aus dieser Ehe gehen 2 Söhne und eine Tochter hervor. Auch diese beiden Söhne sind gesund geblieben.

G. Klemperer hat in bezug auf diesen eigenartigen Fall in der Therapie der Gegenwart 1923 folgendes ausgeführt: „Wir wollen aus diesem bemerkenswerten Ergebnis der Mischehe zwischen Ariern und Semiten keine zu weit gehenden Schlüsse ziehen. Es liegt ja nahe, zu glauben, daß durch die Vereinigung zwischen hämophil unbelasteter, semitischer und hämophil belasteter arischer Rasse in diesem speziellen Betracht die Mischehe zur Rassenverbesserung geführt hat“.

### Therapie der Hämophilie.

Die Wandlungen in der physiologischen Erkenntnis vom Wesen der Hämophilie sind natürlich stets begleitet gewesen von Versuchen, die jeweilig neuen Vorstellungen auch therapeutisch nutzbar zu machen.

So war es naheliegend, daß, nachdem man die fehlenden Bestandteile im hämophilen Blute zu kennen glaubte, man versuchte, sie durch subkutane oder intravenöse Einverleibung dem kranken Blut zuzuführen oder wenigstens ihre gerinnungsbeschleunigende Wirkung in der blutenden Wunde zur Geltung kommen zu lassen. Hinter diesen neuen therapeutischen Bestrebungen sind die älteren Behandlungsmethoden der hämophilen Blutungen mit Gelatine und Kalksalzen und anderen Mitteln mehr und mehr ins Hintertreffen geraten. Für die Serumbehandlung empfiehlt es sich nach Weil bei Erwachsenen 15 ccm Serum intravenös oder 30 ccm subkutan zu injizieren. Menschen-, Pferde-, Kaninchenserum ist gleich gut zu verwenden. Das Serum soll möglichst frisch, keinesfalls über 1—2 Monate alt sein. Seine Wirkung soll nach Weil innerhalb 48 Stunden beginnen und etwa

einen Monat anhalten. Besonderen Wert legt Weil auch auf prophylaktische Einspritzungen von Serum zur Verminderung weiterer Blutungsgefahr.

Als Ausgangspunkt für die Weilsche Serumbehandlung hat wohl zweifellos die bereits erwähnte Beobachtung gedient, daß frisch gewonnenes Serum imstande ist, die extravaskuläre Gerinnung normalen und hämophilen Blutes außerordentlich zu beschleunigen. Kontrollprüfungen dieser Art, die Schloßmann ausführte, konnten das ausnahmslos bestätigen. Dabei gab es keinen Unterschied ob artgleiches oder artfremdes (tierisches) Serum zur Verwendung kam. Die regelmäßige Kontrolle der verschiedenartigen Sera ergab aber ferner, daß die gerinnungsbeschleunigende Kraft des Serums mit dessen Alterung gesetzmäßig abnimmt, derart, daß schließlich in vitro zugesetztes Serum direkte Gerinnungsverzögerung hervorrufen kann. Von verschiedenen Seiten war bereits im Experiment die gerinnungsbeschleunigende Kraft von Gewebssäften festgestellt worden und auf ihren Gehalt an Thrombokinase oder verwandten Stoffen bezogen worden (Zöge, v. Manteuffel, Morawitz und Lossen, Carrière). Desgleichen hatte van der Velden angenommen, daß der reichliche Eintritt thrombokinasehaltiger Gewebssäfigkeit in die Blutbahn bei starken Blutverlusten die Gerinnungssteigerung des betreffenden Blutes bedingt.

Das Zellmaterial, auf das Schloßmann seine Aufmerksamkeit schließlich richtete, entstammte dem Strumagewebe. Allerdings war im Hinblick auf die beabsichtigte Einspritzung beim Menschen noch zu erwägen, ob nicht neben den erwünschten Einwirkungen auf die Blutgerinnung durch das Kropfgewebe unerwünschte Nebenwirkungen erzeugt werden könnten.

Gerinnungsversuche mit diesem Preßsaft im Bürkerschen Apparat ergaben eine ganz erstaunliche Beschleunigung der Gerinnung. Normales Blut kam zur augenblicklichen Gerinnung. Hämophiles Blut, das zur Spontangerinnung im Apparat etwa 25–30 Minuten brauchte, gerann mit dem Preßsaftzusatz bereits  $\frac{1}{2}$ – $1\frac{1}{2}$  Minuten. Größere Mengen desselben hämophilen Blutes (15 ccm) waren nach Zusatz von 3 Tropfen des Saftes in 4 Minuten zu einem festen Coagulum erstarrt, während die gleich große Kontrollmenge des Blutes erst nach 5 Stunden beginnende Ansätze zur Gerinnung zeigte. Noch viel bedeutsamer ist, daß der Strumapreßsaft diese Kraft im Gegensatz zum Se-

rum nicht mit dem Aelterwerden verliert, vorausgesetzt natürlich, daß er steril aufgehoben und vor Fäulnis bewahrt wird.

Schließlich ergab sich als ganz besonderer Vorzug des Preßsaftes, daß er durch Hitze sterilisierbar war, ohne dabei seine Eigenschaft irgendwie einzubüßen.

Diese recht erhebliche Hitzebeständigkeit des Strumasaftes ermöglicht es übrigens, die in ihm wirksame Thrombokinase gegenüber anderen Thrombokinaseen einigermaßen zu charakterisieren. Die Thrombokinase von Morawitz sowie das Thrombocym von Nolf sind hitzeunbeständig; hitzebeständig sind dagegen die zymoplastischen Substanzen von Alexander Schmidt und die, jenen in der Hauptsache wohl entsprechenden thromboplastischen Substanzen von Nolf. Den beiden letzten Gruppen muß also das gerinnungswirksame Prinzip des Preßsaftes angehören. Damit stimmt überein, daß seine Wirkung auf die Gerinnung ebenso wie die der Nolf'schen thromboplastischen Substanzen deutlich quantitativ und additiv, nicht fermentativ ist.

Durch die Sterilisierbarkeit des Strumapreßsaftes war ein doppeltes gewonnen. Einmal wurden alle aseptischen Bedenken, die trotz sorgfältiger steriler Zubereitung des Preßsaftes seinem direkten Einbringen in die Blutbahn oder in eine aseptische Wunde entgegengestanden hatten, nun hinfällig. Sodann war als sicher anzunehmen, daß in diesem erhitzten Strumasaftes wirksames kropferzeugendes Virus vernichtet sei.

Damit kann man sagen, daß für die lokale Beherrschung und Stilleung einer hämophilen Blutung im Gewebsspreßsaft bezw. im Strumapreßsaft ein therapeutisches Hilfsmittel gegeben ist, das alle bisher empfohlenen Hämostyptica nicht nur in seiner blutstillenden Kraft, sondern auch durch das Fehlen störender Nebeneigenschaften weit übertrifft.

---

Zum Schluß sei mir gestattet, Herrn Geh. Rat. Klemperer für die gütige Ueberlassung der Krankengeschichten und die Anregung zu dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

## Literaturverzeichnis

- Addis*: The pathogenesis of hered. haemophilia. Journ. of path. and bact. 15, 427, 1911.
- Annes Dias*: Hämophilie und innere Sekretion (Portugiesisch 1925). Ref. im Ztorg. f. d. ges. Chirurg. 16, 331.
- Auricho*: Un caso di emofilia in bambina latante. Pediatria 31, 532. 192. (Ref. Ber. ges. Gyn. 2, 238.)
- Bauer, K. H.*: Ueber die erbbiologische Bedeutung der empir. Vererbungsregel der Hämophilie. Vers. Dt. Naturf. u. Aerzte 1922. Leipzig 1923. C. f. W. Voge. Abt. 19 a: Innere Medizin.
- Bauer*: Zur Vererbungs- und Konstitutionspathologie der Hämophilie. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 176, 109. 1923.
- Ueber die Erbbiologie der Hämophilie und deren Bedeutung für unsere Vorstellung von der Natur der Gene. Ztschr. f. indukt. Abstammungs- und Vererbungslehre 30, H. 4. 1923.
- Bauer u. Wehefritz*: Gibt es eine Hämophilie beim Weibe? Arch. f. Gyn. 121, 462. 1924.
- Böhm, L.*: Hämophilie und Menstruation. Inaug.-Diss. Breslau 1909.
- Bucura*: Zum Vererbungsproblem in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Wien. med. Wochenschr. 1923. Nr. 24/25.
- Ueber Hämophilie beim Weibe. Wien 1920.
- Czyborra*: Ueber Hämophilie bei Frauen. Mtschr. f. Geburtsh. 37, 487. 1913.
- Eichhorst*: Hämophilie. In: Eulenburg, Realenzyklop. d. ges. Heilk. Bd. 4, 90. 1909.
- Enriques*: Hologynie heredity. Genetics 7, 583. 1922. (Ref. Ber. f. d. ges. Physiol. 22, 369.)
- Fränkel u. Böhm*: Genitalblutungen bei Hämophilie. Mtschr. f. Geburtsh. 30, H. 3/4. 1909.
- Glanzmann*: Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 83, 271. 379. 1916.
- Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Jahrb. f. Kinderheilk. 88, 1. 113. 1918.
- Grandidier*: Die Hämophilie oder Bluterkrankheit. Leipzig 1877.
- Gressot*: Zur Lehre von der Hämophilie. Ztschr. f. klin. Med. 76, 194. 1912.
- Hanns*: Hémophilie familiale chez des descendants de tuberculeux. Prov. méd. 1911. Nr. 44. (Ref. Ztrbl. f. Chirurg. 1912, 288.)
- Herzog*: Ueber Bluttransfusion bei Hämophilie. Münch. med. Wochenschr. 1921. 1323.
- Heyter, H.*: Kasuistische Beiträge zur Hämophilie. Inaug.-Diss. Kiel 1913.
- Hirschmann, Q.*: Hämophilie in der Gynäkologie. Inaug.-Diss. München 1913.
- Hoehl*: Ueber Hämophilie als geburtshilfliche Komplikation. Inaug.-Diss. Freiburg. 1910.
- Höpli*: Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. Inaug.-Diss. Basel 1885.
- Jentz*: Fall von (vererbter) hämorrhagischer Diathese. Ztrbl. f. Gyn. 1923, 856.
- Kermauner*: Ueber Pubertätsblutungen. Med. Klinik 1920. 943.

- Klemperer, G.*: Ueber hämorrhagische Diathese. Th. d. Gegenw. 1923.
- Knippen*: Ein Fall von Morbus maculosus im Anschluß an die Exstirpation einer Ovarialzyste. Monatsschr. f. Geburt. 45, 251. 1917.
- Koch, W.*: Die Bluterkrankheit in ihren Varianten. Dtsch. Chirg. Lfg. 12. Stuttgart 1889.
- Latzko*: Ein Fall von rudimentärer Hämophilie. Ztrbl. f. Gyn. 1916. 302.
- Lenz*: Die Frage des Erbganges der Bluterkrankheit und ihr Experimentum crucis. Dtsch. Ztschr. d. Chirurg. 182, 284. 1923.
- Lieven*: Ueber Hämophilie bei Frauen. Ztrbl. f. Gyn. 1919. 428.
- Litten*: Die hämorrhagischen Diathesen. D. Dtsch. Klinik a. Eing. d. 20. Jahrhunderts. Bd. 3. Berlin—Wien 1903. S. 420.
- Little u. Gibbons*: Evidence for sex-linked lethal factors in man. Proc. of the soc. f. exp. bio. 18, 111. 1921.
- Lossen*: Die Bluterfamilie Mampel in Kirchheim bei Heidelberg. Dtsch. Ztschr. f. Chirurg. 76, 1. 1905.
- Ueber Vererbung familiärer Merkmale, speziell den Vererbungsmodus der Bluterkrankheit und ein Versuch seiner Erklärung. Dtsch. Ztschr. f. Chirurg. 128, 272. 1914.
- Marchand*: Ueber einen Fall von Hämophilie. Münch. med. Wochenschr. 1915. 86.
- Meumann*: 29jährige Frau mit echter Hämophilie vererbt. Ztrbl. f. Gyn. 1922. 590.
- Montanus*: Ueber einen Fall von sporadischer Hämophilie. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. 289.
- Morawitz*: Blut und Blutkrankheiten. In: Mohr-Stahelin. Handb. d. inn. Med. Bd. 4. Berlin 1922. S. 312.
- Opitz*: Ueber eine neue Form von Pseudohämophilie. Berl. klin. Wochenschr. 1921. 150.
- Opitz u. Frei*: Ueber eine neue Form von Pseudohämophilie. Jb. f. Kinderheilk. 94, 374. 1921.
- Peters*: Ueber einen eigentümlichen Fall von weiblicher Hämophilie. Wien. klin. Wochenschr. 1919. 879.
- Riebold*: Erklärung der Vererbungsgesetze der Hämophilie. Med. Klinik 1913. 672.
- Rosin*: Hämophilie. In: Kraus-Brugsch. Spez. Pathol. u. Ther. innerer Krankheiten Bd. 8 S. 872. Berlin—Wien 1920.
- Sahli*: Ueber das Wesen der Hämophilie. Ztschr. f. klin. Med. 56, H. 3/4 1905.
- Schickele*: Die Beziehungen der Menstruation zu allgem. und Organerkrankungen. Ergebn. d. inn. Med. 15, 542 ff. 1917.
- Schloßmann*: Studien zum Wesen und zur Behandlung der Hämophilie. Beitr. z. klin. Chirurg. 79, H. 3. 1912.
- Schloßmann*: Die Hämophilie in Württemberg. Münch. med. Wochschr. 1918. 1063.
- Neue Forschungsergebnisse über die Hämophilie. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Chirurg. 48. Vers 1924.

- Siemens, H. W.*: Einführung in die allgemeine und spezielle Vererbungs-pathologie des Menschen. Berlin 1923.
- Simon*: Ueber Hämophilie. Orvosképzés 1921. (Ref. Ztrbl. f. Gyn. 1921. 1850.)
- Vesely*: In der männlichen Nachkommenschaft direkt vererbte Hämophilie. Tschechisch 1924. (Ref. Zörg. f. d. ges. Chir. 26, 236.)
- Vines*: Anaphylaxis in the treatment of hämophilia. Quart. journ. of med. 13, 257. 1920.
- Vogt*: Ueber das familiäre Vorkommen menstrueller Blutungen während der Gravidität. Ztrbl. f. Gyn. 1909. 1253.
- Waeber*: Ein Fall von Hämophilie bei einem Neugeborenen. Gyn. Rdsch. 1912. H. 6.
- Warde*: Haemophilia in the female. Brit. med. Journ. Nr. 3275. 599. 1923.
- 

## Lebenslauf.

Ich, Zaki Schaban, bin als Sohn des Rentiers und Senators Rizk Bey Schaban in Dawakhli-Mehalla Kobra am 2. Juni 1898 geboren.

Ich besuchte das Realgymnasium zu Kairo, wo ich im Januar 1920 das Examen des Bakalauriats (Aegyptisches Abiturientenexamen) bestanden habe. Im März 1920 kam ich nach Berlin und wurde zum Studium der Medizin an der hiesigen Universität zugelassen. Meinem Studium lag ich in Berlin und Freiburg i. Br. ob.

Im Sommer 1922 bestand ich das Physikum in Berlin, und im Sommer 1925 das Staatsexamen ebenfalls in Berlin. Seitdem beschäftige ich mich in den Polikliniken der I. und II. Medizinischen Klinik.